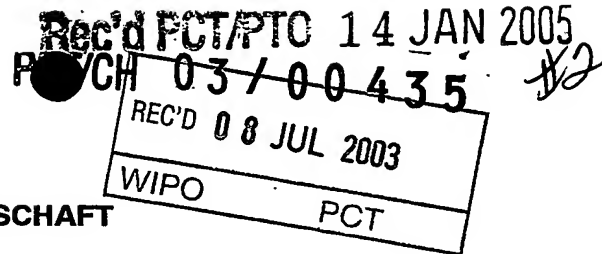




SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA



Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

PRIORITY DOCUMENT

Bern, 0.2. Juli 2003

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

H. Jenni
Heinz Jenni



Patentgesuch Nr. 2003 0015/03

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Verfahren zur Einführung einer 1,2-Doppelbindung bei
3-Oxo-4-azasteroidverbindungen.

Patentbewerber:

Siegfried Ltd.

Untere Brühlstrasse 4

4800 Zofingen

Vertreter:

Braun & Partner Patent-, Marken-, Rechtsanwälte

Reussstrasse 22

CH-4054 Basel

Anmeldedatum: 08.01.2003

Voraussichtliche Klassen: C07J

Unveränderlich Exemplar
Exemplaire Invariable
Esemplare Immutabile

15/03

P1140CH

Siegfried AG

08.01.2003

Verfahren zur Einführung einer 1,2-Doppelbindung bei
3-Oxo-4-azasteroidverbindungen

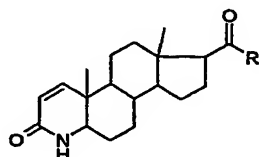
5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Einführung einer 1,2-Doppelbindung bei 3-Oxo-4-azasteroiden durch Dehydrierung von in 1,2-Stellung gesättigten 3-Oxo-4-azasteroiden, insbesondere durch Dehydrierung von 17 β -substituierten 3-Oxo-4-azasteroiden, zur Herstellung der entsprechenden 17 β -substituierten 3-Oxo-4-azasteroide, welche in der 1,2-Stellung eine Doppelbindung aufweisen.

15 Aus EP 0 155 096 ist es bekannt, 17 β -substituierte 4-Aza-5- α -Androstane mit einer 1,2-Doppelbindung herzustellen, indem man die entsprechende 1,2-Dihydroverbindung mittels Benzol-Seleninsäureanhydrid oxydiert. Weitere Verfahren zur Einführung einer 1,2-Doppelbindung bei 17 β -substituierte 4-Aza-5- α -androstanen sind beispielsweise
20 auch in EP 0 298 652, EP 0 428 366 und EP 0 473 225, beschrieben. 17 β -substituierte 4-aza-5- α -Androstane mit einer 1,2-Doppelbindung sind vielseitig eingesetzte pharmazeutisch wirksame Verbindungen. Von Bedeutung ist
25 beispielsweise die Verbindung 17 β -(N-tert.-Butyl-carbamoyl)-4-aza-androst-1-en-3-on (Finasterid), welche beispielsweise als 5- α -Reduktase-Hemmer zur Behandlung von benigner Prostata-Hyperplasie bzw. von *alopecia androgenetica* verwendet wird. Von Bedeutung ist beispielsweise
30 auch 17 β -{N-[2,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]}-4-aza-androst-1-en-3-on (Dutasterid). Die bekannten Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen haben spezifische Nachteile, so dass ein Bedürfnis für verbesserte alternative Verfahren besteht. Die vorliegende Erfindung betrifft
35 solch ein alternatives Herstellungsverfahren.

Die vorliegende Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert. Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 17 β -substituierten 4-Aza-androst-1-en-3-on-Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

5

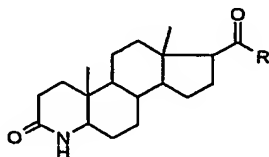


(I)

worin

- R Hydroxyl, gegebenenfalls substituiertes, lineares
 10 oder verzweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₁-C₁₂)-
 Alkenyl; Phenyl oder Benzyl; einen Rest -OR₁, oder
 einen Rest -NHR₁, oder einen Rest -NR₁R₂;
 R₁ gegebenenfalls substituiertes, lineares oder ver-
 15 zweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₁-C₁₂)-Alkenyl, oder
 gegebenenfalls substituiertes Phenyl;
 R₂ Methyl, Ethyl oder Propyl; oder
 -NR₁R₂ einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring,
 und für R = Hydroxyl auch ein pharmazeutisch zugelassenes
 Salz davon,
 20 bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man

(A) in die 3-Keto-4-aza-Gruppierung (Lactamgruppierung)
 einer Verbindung der allgemeinen Formel (II):

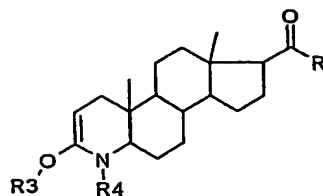


(II)

25

Schutzgruppen einführt, so dass eine Verbindung der

allgemeinen Formel (III) entsteht:



(III)

5

worin

R₃ Trialkylsilyl, oder zusammen mit R₄ den Rest
-C(O)-C(O)-und

10 R₄ Alkyloxycarbonyl oder Phenylloxycarbonyl, vorzugsweise
Boc (= tert.-Butyloxycarbonyl); oder Trialkylsilyl,
oder zusammen mit R₃ den Rest -C(O)-C(O)-, bedeuten,
und worin für den Fall, dass R Hydroxyl bedeutet, diese
gegebenfalls mit einer Schutzgruppe reagiert hat;

15 (B) die [gemäss Schritt (A)] erhaltene Verbindung in
Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators und in
Gegenwart von (ii) gegebenenfalls substituiertem Benzo-
chinon, Allylmethylcarbonat, Allylethylcarbonat und/oder
Allylpropylcarbonat, umgesetzt, wobei die Δ^1 -Doppelbindung
20 in 1-/2-Stellung eingeführt wird, und

(C) die Schutzgruppen R₃ und R₄ entfernt und für R =
Hydroxyl, die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein
Salz umwandelt.

25

R bedeutet vorzugsweise lineares oder verzweigtes (C₁-
C₆)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder
n-Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl, vorzugsweise tert.-
Butyl; oder einen Rest -OR₁, oder ein Rest -NHR₁, oder
30 ein Rest -NR₁R₂. Bevorzugt ist der Rest -NHR₁.

1513

Bedeutet R Hydroxyl (bzw. der Rest $-C(O)R$ bedeutet Carboxyl), so kann erfindungsgemäss auch ein pharmazeutisch zugelassenes Salz der Verbindung der Formel (I) hergestellt werden, vorzugsweise ein Alkalisalz, ein
5 Erdalkalisalz oder ein Ammoniumsalz, vorzugsweise ein Salz von Natrium, Kalium oder Ammonium, vorzugsweise ein Salz von Natrium oder Kalium.

R_1 bedeutet vorzugsweise lineares oder verzweigtes (C_1 - C_6)-Alkyl, oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl. R_1 als (C_1 - C_6)-Alkyl bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl, vorzugsweise tert.-Butyl. R_1 als gegebenenfalls substituiertes Phenyl bedeutet vorzugsweise Mono(trifluoromethyl)phenyl oder
15 Bis(trifluoromethyl)phenyl, vorzugsweise 2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl.

Im Rest $-NR_1R_2$ bedeutet R_2 vorzugsweise Methyl.

20 Der Substituent $-NR_1R_2$ als 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring bedeutet vorzugsweise einen Rest von Piperidin oder Pyrrolidin.

Bevorzugt ist der Substituent $-NHR_1$, worin R_1 tert.-Butyl oder 2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl bedeutet.
25

R_3 bedeutet vorzugsweise Trimethylsilyl, oder zusammen mit R_4 den Rest $-C(O)-C(O)-$.

30 R_4 bedeutet vorzugsweise Boc, Trimethylsilyl, oder zusammen mit R_3 den Rest $-C(O)-C(O)-$. Vorzugsweise bedeutet R_4 Boc oder zusammen mit R_3 den Rest $-C(O)-C(O)-$.

R_4 als Alkyloxycarbonyl bedeutet vorzugsweise Isobutyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl, tert.-Amyloxycarbonyl, Cyclobutyloxycarbonyl,
35 1-Methylcyclobutyloxycarbonyl,

Cyclopentyloxycarbonyl, Cyclohexyloxycarbonyl, 1-Methylcyclohexyl, vorzugsweise tert.-Butyloxycarbonyl.

Zur Einführung der Schutzgruppe Trialkylsilyl, d.i. zur Silylierung der NH-Gruppe und/oder des Sauerstoffatoms bzw. der OH-Gruppe [gemäss Schritt (A)] verwendet man vorzugsweise ein $(\text{Alkyl})_3\text{Si}(\text{Halogen})$, z.B. $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$, oder Bistrimethylsilyltrihalogenacetamid, Bistrimethylsilylacetamid, Hexamethyldisilazan und/oder Bistrimethylharnstoff, vorzugsweise Bistrimethylsilyltrifluoroacetamid, oder ein Trialkylsilyl-trifluoromethansulfonat, vorzugsweise Trimethylsilyl-trifluoromethansulfonat. Die Reaktionsbedingungen für die Silylierung sind aus EP 0 473 226 bekannt.

Für die Einführung einer Schutzgruppe, worin R_3 zusammen mit R_4 den Rest $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ bedeuten, setzt man die Verbindung der allgemeinen Formel (II) bzw. die Laktamgruppierung [gemäss Schritt (A)] mit Oxalylchlorid (Oxalsäurechlorid) oder Malonylchlorid (Malonsäurechlorid) um, wobei Oxalylchlorid bevorzugt ist. Die Reaktionsbedingungen für die Umsetzung mit Oxalylchlorid sind EP 0 428 366 bekannt und sind für die Umsetzung mit Malonylchlorid oder analog reagierender Verbindungen in analoger Weise anzuwenden.

Für die Einführung einer Schutzgruppe, worin R_4 Alkyloxy-carbonyl, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl (Boc) bedeutet, geht man in an sich bekannter Weise vor, indem man die Verbindung der allgemeinen Formel (II) z.B. mit Boc-Anhydrid (Boc-O-Boc) $\{[(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(\text{O})]_2-\text{O}\}$ oder mit Boc-Carbat $[(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2]$, umsetzt. Dabei steht hier Boc stellvertretend für die anderen gleich reagierenden Verbindungen, das heisst Verbindungen, worin der tert.-Butylrest ersetzt ist durch einen andern gleich reagierenden Rest, wie beispielsweise die genannten Reste tert.-Amyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Solche analogen Reaktionen sind zahlreich in der Fachliteratur beschrieben. Bedeutet R_3 Trialkylsilyl und R_4

Boc, so führt man zuerst die Schutzgruppe Boc ein und silyliert anschliessend.

In Schritt (B) wird die gemäss Schritt (A) erhaltene Verbindung in Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators und in Gegenwart von (ii) gegebenenfalls substituiertem Benzochinon, Allylmethylcarbonat, Allylethylcarbonat und/oder Allylpropylcarbonat, umgesetzt, wobei die Δ^1 -Doppelbindung in 1-/2-Stellung eingeführt wird. Der Dehydrierungskatalysator ist vorzugsweise ausgewählt aus Verbindungen (Salze und Komplexe) der Gruppe der Übergangsmetalle des Periodensystems der Elemente, insbesondere ausgewählt aus Verbindungen der Metalle der VIII. Gruppe des Periodensystems, insbesondere von Eisen (Fe), Ruthenium (Ru) und Osmium (Os); Cobalt (Co), Rhodium (Rh), und Iridium (Ir); Nickel (Ni), Palladium (Pd) und Platin (Pt) sowie der Gruppe IB, d.h. von Kupfer (Cu), Silber (Ag) und Gold (Au). Bevorzugt sind Verbindungen der Metalle der Gruppe VIII des Periodensystems. Bevorzugt sind insbesondere Verbindungen bzw. Dehydrierungskatalysatoren auf der Basis von Rhodium (Rh), Palladium (Pd) und Platin (Pt). Bevorzugt sind Palladiumverbindungen. Beispiele für solche Palladiumverbindungen sind: Pd(0)-Verbindungen wie Tris(dibenzylidenacetone)diPalladium-ChloroformKomplex und Pd(II)-Verbindungen wie PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{dppe})_2$, [dppe = bis-(1,2-biphenylphosphino)ethan], $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{dppe})(\text{OAc})_2$, π -Allyl-Pd-Komplexe, vorzugsweise π -Allyl-Pd-chlorid Dimer. Bevorzugt sind Pd(0)-Verbindungen, insbesondere Tris(dibenzylidenacetone)diPalladium ChloroformKomplex. Diese Verbindungen, bzw. Salze und Komplexe, sind an sich bekannt und in der Literatur beschrieben worden.

Zur termischen Stabilisierung des Palladium-Komplexes kann ein zusätzlicher Komplexbildner wie 2,2'-Bipyridyl oder

1,10-Phenanthrolin eingesetzt werden, vorzugsweise 2,2'-Bipyridyl.

5 Erklärungs halber kann zum Mechanismus der Katalyse ange-
führt werden, dass eine Pd-Spezies am C-Atom in 2-Stellung
unter Abspaltung der Sauerstoff-Schutzgruppe [z.B. der
-Si(CH₃)₃-Gruppe] addiert. Eine anschliessende beta-
Wasserstoff-Abspaltung am C-Atom in 1-Stellung führt zur
gewünschten Δ^1 -Doppelbindung in 1-/2-Stellung, und setzt
10 eine weitere Palladium-Spezies frei, die in den katalyti-
schen Zyklus zurück geführt wird. Hinweise für diesen
Reaktionsmechanismus finden sich in Tetrahydron Letters,
Seite 4783, (1984). Die vorliegende Erfindung ist aber
nicht an diese Erklärung gebunden.

15 Als Chinon kann man auch ein substituiertes Chinon verwen-
den, beispielsweise ein durch C₁-4-Alkyl, Halogen, Cyano
oder Nitro substituiertes Chinon. Solche Chinone sind an
sich bekannt.

20 In Schritt (C) wird dann die erhaltene Verbindung in die
Verbindung der Formel (I) umgewandelt, indem man die
eingeführten Schutzgruppen entfernt. Dies geschieht am
einfachsten durch Behandlung mit einer geeigneten Säure,
25 beispielsweise mit Ameisensäure, Essigsäure und/oder
Trifluoressigsäure, vorzugsweise mit Ameisensäure. An-
schliessend kann man gegebenenfalls die erhaltene Verbin-
dung in an sich bekannter Weise in ein pharmazeutisch
verwendbares Salz überführen (für R = Hydroxyl).

30 Vorzugsweise kristallisiert man die erhaltenen Verbindung
um. Diese Umkristallisation kann in apolaren Lösungs-
mitteln wie Benzin, Heptan, Hexan und Toluol, vorzugsweise
Toluol, durchgeführt werden. Bei der Verbindung der Formel
35 (I) handelt es sich insbesondere um die eingangs erwähnte
Verbindung 17 β -(N-tert.-Butylcarbonyl)-4-aza-androst-1-
en-3-on (Finasterid), welche in zwei polymorphen Formen,

nämlich polymorphe Form I und polymorphe Form II, auftritt, wobei Form I bevorzugt ist. Form I entsteht beispielsweise bei der Umkristallisation von erfindungsgemäss erhaltenem rohem Finasterid aus einer gesättigten Lösung aus Toluol (etwa ein Teil rohes Finasterid in etwa sechs Teilen Toluol) beim Abkühlen auf etwa 25°C. Die polymorphe Form II entsteht beispielsweise bei der Umkristallisation von erfindungsgemäss erhaltenem rohem Finasterid aus einer Lösung aus Toluol (etwa ein Teil rohes Finasterid in etwa sechs Teilen Toluol) beim Abkühlen auf etwa 0°C.

Die Eigenschaften von 17 β -{N-[2,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]}-4-aza-androst-1-en-3-on (Dutasterid) sind aus der Literatur bekannt.

Für das beschriebene Verfahren mit den Schritten (A) - (C) können als Lösungsmittel zahlreiche organische wasserfreie Verbindungen verwendet werden, wie beispielsweise Toluol, Benzin, Hexan, Heptan, tert.-Butylalkohol, Diethylether, Aceton, Benzol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Dimethylformamid oder Pyridin. Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1 (Substitution von Dihydrofinasterid mit Boc am Stickstoffatom der 3-Keto-4-aza-Gruppierung)

10 g (26,7 mMol) Dihydrofinasterid werden in Tetrahydrofuran (THF) vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Zur erhaltenen Suspension werden 15 ml (30 mMol) Lithium-diisopropylamid-Lösung (LDA-Lösung) zudosiert und die klare Lösung ca. 30 Minuten gerührt. Dann wird eine Lösung aus 6,7 g (30 mMol) Boc-Anhydrid in THF zudosiert. Die Lösung lässt man nun auf Raumtemperatur (RT) erwärmen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man ein feuchtes gelbes Pulver, welches über Nacht im Trockenschrank gelagert und direkt in Beispiel 2 eingesetzt wird.

Beispiel 2 (Silylierung der in Beispiel 1 hergestellten Verbindung)

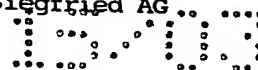
- 5 1 g (2,1 mMol) N-Boc-Dihydrofinasterid werden in THF gelöst. Zur klaren gelben Lösung gibt man unter Methanol-Eis-Kühlung 2,3 ml (4,6 mMol) LDA-Lösung. Die Suspension wird etwa 45 Minuten gerührt, worauf 0.46 g (4,2 mMol) Trimethylchlorsilan (TMSCl) bei 18-20°C zugetropft wird.
- 10 Die klare Lösung wird eingeeengt und der Rückstand in Heptan aufgenommen. Nach der Filtration wird das Filtrat soweit möglich eingeeengt und das erhaltene honigbraune Öl in der folgenden Stufe (Beispiel 3) eingesetzt.

15 Beispiel 3 (Einführung der Δ^1 -Doppelbindung)

- 0.145 g (0.65 mMol) Palladiumacetat werden mit 0.07 g (0.65 mMol) Benzochinon in Acetonitril gelöst und vorgelegt. 0.8 g (1.5 mMol) der Silylverbindung, hergestellt
- 20 gemäss Beispiel 3, werden in Acetonitril aufgenommen und bei einer Innentemperatur (IT) von 20-25°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden gerührt und über Silicagel gereinigt. Die schwach gefärbte klare Lösung wird bei AT 55-60°C eingeeengt. Die resultierende Festsubstanz wird in
- 25 Beispiel 4 eingesetzt.

Beispiel 4 (Entfernen der Schutzgruppen und Kristallisation)

- 30 a) 0.5 g der Festsubstanz aus Beispiel 3 werden mit 20 g (0.175 Mol) Trifluoressigsäure versetzt und etwa 15 Stunden am Rückfluss erhitzt. Dabei wird die Trifluoressigsäure als Reagens und als Lösungsmittel eingesetzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf eine Mischung
- 35 von 300 g gesättigter Natriumbikarbonatlösung und 50 g Eis gegossen und mit 20 g Essigsäureethylester extrahiert.



b) Das im vorgehenden Abschnitt a) erhaltene braune Roh-
produkt wird in Toluol bei 90°C (Massenverhältnis Toluol :
Rohware = 6:1) gelöst, auf 20-25°C abgekühlt. Die ausge-
fallene, grauweiße Masse wird bei 20-25°C abfiltriert und
5 getrocknet. Man erhält Finasterid Polymorph I.

Beispiel 5 (Einführung der Δ^1 -Doppelbindung)

2.0 g (3.7 mMol) Silylenolether aus Beispiel 2 werden mit
10 1.29 g (11.1 mMol) Allylmethylcarbonat in Acetonitril
gemischt. Die Mischung wird zu einer 60-70°C heißen
Lösung aus 166 mg (0.74 mMol) Palladium-II-acetat in
Acetonitril zugetropft. Nach 1-2 Stunden am Rückfluss wird
wie in Beispiel 3 beschrieben aufgearbeitet. Es werden 3 g
15 Festsubstanz erhalten.

Beispiel 6 (Einführung der Δ^1 -Doppelbindung)

a) 60 g des Oxalylenolethers von Dihydrofinasterid (R_3 und
20 R_4 des Enolethers mit $-C(O)-C(O)-$ verbunden, 0.134 mol)
werden mit 29 g Allylmethylcarbonat (0.250 mol) und 11.1 g
des Tris(dibenzylidenacetone)-diPalladium Chloroform -
Komplexes (8 mol%, 10.7 mmol) sowie 5g 2,2'-Bipyridyl (32
mmol, 3eq bez. Katalysator) ca. 4-6 Stunden auf Rück-
25 flusstemperatur erhitzt. Eventuell ausgefallenes Pd wird
durch Filtration entfernt und der Rückstand in Methanol
aufgenommen. Eventuell ausgefallter Komplex wird
abfiltriert und die klare, fast farblose Lösung soweit
möglich eingeeengt.

30

b) Das im vorgehenden Abschnitt a) erhaltene braune Roh-
produkt wird in Toluol bei 90°C (Massenverhältnis Toluol :
Rohware = 6:1) gelöst und auf 20-25°C abgekühlt. Die aus-
gefallene, grauweiße Masse bei 20-25°C abfiltriert und
35 getrocknet. Man erhält Finasterid Polymorph I.

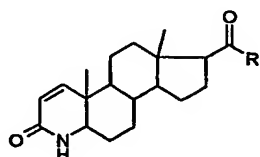
Beispiel 7

- 5 In analoger Weise zu den in den Beispielen 1 bis 6 beschriebenen Verfahren geht man vor, wenn man die Δ^1 -Doppelbindung in Dihydro-Dutasterid einführt, d.h. in eine entsprechende Dihydroverbindung der Formel (I), worin R einen Rest $-NHR_1$, und R_1 2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl
- 10 bedeuten, wobei durch die Einführung der Δ^1 -Doppelbindung Dutasterid erhalten wird.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 17 β -substituierten 4-Aza-androst-1-en-3-on-Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

5



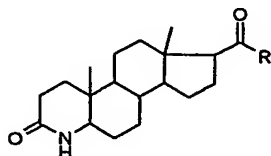
(I)

worin

- 10 R Hydroxyl, gegebenenfalls substituiertes, lineares oder verzweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₁-C₁₂)-Alkenyl; Phenyl oder Benzyl; einen Rest -OR₁, oder einen Rest -NHR₁, oder einen Rest -NR₁R₂;
- 15 R₁ gegebenenfalls substituiertes, lineares oder verzweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₁-C₁₂)-Alkenyl, oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl;
- R₂ Methyl, Ethyl oder Propyl; oder -NR₁R₂ einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring, und für R = Hydroxyl auch ein pharmazeutisch zugelassenes
- 20 Salz davon,

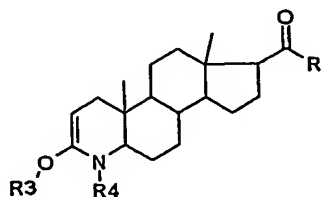
bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man

- (A) in die 3-Keto-4-aza-Gruppierung (Lactamgruppierung)
- 25 einer Verbindung der allgemeinen Formel (II):



(II)

Schutzgruppen einführt, so dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) entsteht:



(III)

5

worin

R₃ Trialkylsilyl, oder zusammen mit R₄ den Rest -C(O)-C(O)-und

10 R₄ Alkyloxycarbonyl oder Phenylloxycarbonyl, vorzugsweise Boc (= tert.-Butyloxycarbonyl); oder Trialkylsilyl, oder zusammen mit R₃ den Rest -C(O)-C(O)-, bedeuten, und worin für den Fall, dass R Hydroxyl bedeutet, diese gegebenenfalls mit einer Schutzgruppe reagiert hat;

15

(B) die [gemäß Schritt (A)] erhaltene Verbindung in Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators und in Gegenwart von (ii) gegebenenfalls substituiertem Benzo-
chinon, Allylmethylcarbonat, Allylethylcarbonat und/oder
20 Allylpropylcarbonat, umgesetzt, wobei die Δ^1 -Doppelbindung in 1-/2-Stellung eingeführt wird, und

(C) die Schutzgruppen R₃ und R₄ entfernt und für R = Hydroxyl, die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein
25 Salz umwandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R lineares oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder n-Butyl, sec.-Butyl oder
30 tert.-Butyl, vorzugsweise tert.-Butyl; oder einen Rest -OR₁, oder ein Rest -NHR₁, oder ein Rest -NR₁R₂, vorzugs-

weise einen Rest $-NHR_1$, vorzugsweise $-NH$ -tert.-Butyl, oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl, bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 lineares oder verzweigtes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl, vorzugsweise tert.-Butyl, bedeutet.
- 5
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R eines Rest $-NHR_1$ bedeutet, worin R_1 2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl bedeutet.
- 10
5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass im Rest $-NR_1R_2$ der Substituent R_2 Methyl bedeutet.
- 15
6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Substituent $-NR_1R_2$ als 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring einen Rest von Piperidin oder Pyrrolidin bedeutet.
- 20
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass R_3 Trimethylsilyl, oder zusammen mit R_4 den Rest $-C(O)-C(O)-$ bedeutet.
- 25
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass R_4 Alkyloxycarbonyl, vorzugsweise Isobutyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl, tert.-Amyloxycarbonyl, Cyclobutyloxycarbonyl, 1-Methylcyclobutyloxycarbonyl, Cyclopentyloxycarbonyl, Cyclohexyloxycarbonyl, 1-Methylcyclohexyloxycarbonyl, vorzugsweise tert.-Butyloxycarbonyl, bedeutet.
- 30
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, dass R_4 Boc, Trimethylsilyl, oder zusammen
- 35

mit R_3 den Rest $-C(O)-C(O)-$, vorzugsweise Boc oder zusammen mit R_3 den Rest $-C(O)-C(O)-$, bedeutet.

5 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, dass man für die Einführung der Schutzgruppe Boc die Verbindung der allgemeinen Formel (II) Boc-Anhydrid oder Boc-Carbamat oder eine analoge Verbindung verwendet, worin der tert.-Butylrest ersetzt ist durch tert.-Amyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

10 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, dass der Dehydrierungskatalysator [im Schritt (B)] ausgewählt ist aus Verbindungen der Metalle der VIII. Gruppe des Periodensystems der Elemente,
15 vorzugsweise aus Verbindungen von Eisen, Ruthenium und Osmium; Cobalt, Rhodium und Iridium; Nickel, Palladium und Platin; Kupfer, Silber und Gold; vorzugsweise aus Verbindungen auf der Basis von Rhodium, Palladium und Platin.

20 12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Dehydrierungskatalysator [im Schritt (B)] ausgewählt ist aus $Pd(0)$ -Verbindungen, und vorzugsweise den Tris(dibenzylidenaceton)diPalladium-Chloroform Komplex
25 darstellt.

13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Dehydrierungskatalysator [im Schritt (B)] ausgewählt ist aus $Pd(II)$ -Verbindungen, vorzugsweise aus $PdCl_2$,
30 $Pd(dppe)_2$, [dppe = bis-(1,2-biphenylphosphino)ethan], $Pd(dppe)Cl_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(dppe)(OAc)_2$ und/oder aus π -Allyl-Pd-Komplexe, vorzugsweise π -Allyl-Pd-chlorid Dimer.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-13, dadurch
35 gekennzeichnet, dass zur termischen Stabilisierung des Dehydrierungskatalysators, vorzugsweise des Palladium-

salzes oder des Palladiumkomplexes ein zusätzlicher Komplexbildner, vorzugsweise 2,2'-Bipyridyl oder 1,10-Phenanthrolin, vorzugsweise 2,2'-Bipyridyl, anwesend ist.

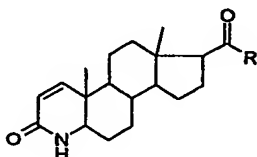
- 5 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-14, dadurch gekennzeichnet, dass man als Chinon [in Schritt (B) ein substituiertes Chinon verwendet, vorzugsweise ein durch C₁-4-Alkyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiertes Chinon.
- 10 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-15, dadurch gekennzeichnet, dass man [in Schritt (C)] die eingeführten Schutzgruppen durch Behandlung mit einer geeigneten Säure, vorzugsweise durch Behandlung mit Ameisensäure, Essigsäure und/oder Trifluoressigsäure, vorzugsweise mit
15 Ameisensäure, entfernt.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass man [in Schritt (C)] die erhaltene Verbindung, worin R Hydroxyl bedeutet, in ein Alkalisalz,
20 ein Erdalkalisalz oder ein Ammoniumsalz, vorzugsweise in ein Salz von Natrium, Kalium oder Ammonium, vorzugsweise in ein Salz von Natrium oder Kalium, umwandelt.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-16, dadurch
25 gekennzeichnet, dass man die erhaltene Verbindung der Formel (I) aus einem apolaren Lösungsmittel, vorzugsweise aus Benzin, Heptan, Hexan und/oder Toluol, vorzugsweise aus Toluol, kristallisiert.
- 30 19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltene Verbindung der Formel (I), welche 17 β -(N-tert.-Butylcarbamoyl)-4-aza-androst-1-en-3-on darstellt, aus einer gesättigten Lösung aus Toluol bei einer Temperatur von etwa 25°C in der polymorphen Form I
35 kristallisiert.

20. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet,
dass man die erhaltene Verbindung der Formel (I), welche
17 β -(N-tert.-Butylcarbamoyl)-4-aza-androst-1-en-3-on
darstellt, aus einer gesättigten Lösung aus Toluol bei
5 einer Temperatur von etwa 0°C in der polymorphen Form II
kristallisiert.

Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von 17 β -substituierten 4-Aza-androst-1-en-3-on-Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

5



(I)

oder einem pharmazeutisch zugelassene Salz derselben,
10 worin

R Hydroxyl, gegebenenfalls substituiertes, lineares
oder verzweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₁-C₁₂)-
Alkenyl; Phenyl oder Benzyl; einen Rest -OR₁, oder
ein Rest

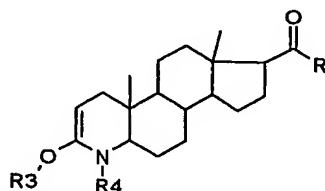
15 -NHR₁, oder ein Rest -NR₁R₂;

R₁ gegebenenfalls substituiertes, lineares oder ver-
zweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₁-C₁₂)-Alkenyl, oder
gegebenenfalls substituiertes Phenyl;

R₂ Methyl, Ethyl oder Propyl; oder

20 -NR₁R₂ einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring,
bedeuten, indem man (A) in die 3-Keto-4-aza-Gruppierung
der entsprechenden 1,2-Dihydroverbindung Schutzgruppen
einführt, so dass eine Verbindung der allgemeinen Formel
(III) entsteht:

25



(III)

worin

R₃ Trialkylsilyl, oder zusammen mit R₄ den Rest -C(O)-C(O)- und R₄ Alkyloxycarbonyl, oder Trialkylsilyl, oder zusammen mit R₃ den Rest -C(O)-C(O)-, bedeuten,

5 (B) die erhaltene Verbindung in Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators, und in Gegenwart von (ii) gegebenenfalls substituiertem Benzochinon, Allylmethylcarbonat, Allylethylcarbonat und/oder Allylpropylcarbonat, umgesetzt, und

10 (C) die Schutzgruppen R₃ und R₄ entfernt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein Salz umwandelt.